

Complications neurologiques post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Yosr Hicheri¹, Nimrod Buchbinder², Leonardo Magro³, Bouamama Farah¹, Helene Zephir⁴, Eolia Brissot⁵, Ibrahim Yakoub-Agha^{3,6}, Patrice Chevallier⁷

Reçu le 14 mai 2018

Accepté le 2 août 2018

Disponible sur internet le :

1. CHU Montpellier, département hématologie clinique, 80, avenue Augustin-Fliche, 34090 Montpellier, France
2. CHU de Rouen, centre pédiatrique de transplantation de cellules souches hématopoïétiques, 1, rue de Germont, 76000 Rouen, France
3. CHRU de Lille, service des maladies du sang, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France
4. CHRU de Lille, service de neurologie, 1, avenue Oscar-Lambret, 59000 Lille, France
5. AP-HP, hôpital St-Antoine, département d'hématologie, 75571 Paris, France
6. Université de Lille 2, LIRIC, Inserm U995, 59000 Lille, France
7. CHU Hôtel-dieu, service d'hématologie clinique, place A.-Ricordeau, 44093 Nantes, France

Correspondance :

Patrice Chevallier, CHU Hôtel-Dieu, service d'hématologie clinique, place A.-Ricordeau, 44093 Nantes cedex, France.
patrice.chevallier@chu-nantes.fr

Mots clés

Allogreffe
Complications neurologiques
SFGM-TC

■ Résumé

Les complications neurologiques post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont bien caractérisées, d'incidence variable, et restent cependant une cause de morbidité importante. Les étiologies sont très vastes, toxiques, infectieuses, vasculaires ou même tumorales et nécessitent une exploration précoce, souvent multidisciplinaire et hiérarchisée. Des mesures préventives peuvent être envisagées dans certaines situations. Une prise en charge diagnostique et thérapeutique précoce et rapide est indispensable. Nous proposons ici une revue des principaux axes de mesures diagnostiques, étiologiques, et thérapeutiques.

Keywords

Allograft
Neurological complications
SFGM-TC

■ Summary

Post-transplant neurological complications: Guidelines from the francophone Society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC)

Neurological complications post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation are well-characterized; however, given their variable impact, they remain a significant cause of morbidity.

The etiologies for these complications are vast. Causes may be linked to toxicity and infection or could be vascular or tumor-related. Regardless, these complications require early investigation, which is often multidisciplinary and hierarchical. Preventive measures may be considered in some situations. It is essential to respond early and quickly with a diagnosis and the appropriate therapeutic approach when faced with neurological complications. Focusing on the axes of etiology, diagnosis and treatment, this article offers a review of neurological complications post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Questions posées

Diagnostic, prise en charge préventive et thérapeutique des complications neurologiques post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Quel bilan réaliser en première et deuxième intention ?
Quelle est la place de l'imagerie ?

État actuel de la question

Les complications neurologiques post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-SCT) sont bien caractérisées. Leur incidence, qui est probablement sous-estimée, varie selon les études de 8 à 50 % [1].

Ces complications surviennent le plus souvent à la phase précoce de l'allogreffe, dans les 100 premiers jours. Elles représentent un véritable défi en raison le plus souvent de la difficulté à établir un diagnostic étiologique et de leur pronostic péjoratif. Le diagnostic étiologique repose à la fois sur des arguments cliniques (délai vis-à-vis de la greffe, type de conditionnement et des manifestations cliniques...), biologiques (présence de schizocytes, anomalies du liquide céphalorachidien, bilan pharmacologique...), d'imagerie cérébrale (Scanner, IRM...) et d'explorations électrophysiologiques (EEG).

La prise en charge des patients atteints de complications neurologiques post-allogreffe est souvent multidisciplinaire à la fois pour le diagnostic étiologique (radiologues, microbiologistes, neurologues...) et la prise en charge thérapeutique (neurologues, neurochirurgiens, réanimateurs...).

À notre connaissance, il n'existe pas de consensus sur la question malgré des avis d'experts disponibles. Les étiologies sont très nombreuses et une gestion au cas par cas est souvent nécessaire. La littérature est peu étoffée si on compare aux autres complications post-allogreffe.

Méthodologie suivie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC [2].

Il s'agit du premier atelier traitant de cette thématique. Les premières recommandations qui émanent de cet atelier ont été établies sur la base d'une revue de la littérature, d'une comparaison des pratiques respectives des centres et de l'aide d'une neurologue du CHU de Lille (Pr Hélène Thi Zephir). Ces

recommandations ne sont pas exhaustives, et une discussion collégiale entre hématologue, neurologue radiologue et réanimateur doit être privilégiée chaque fois que possible.

Recommandations de l'atelier

Diagnostic clinique

Tout signe neurologique évoque bien évidemment une complication neurologique après allogreffe. Ces manifestations neurologiques sont très variées [1,3,4]. Le patient peut présenter un coma, un syndrome méningé, un tableau d'encéphalite, une crise convulsive, une diminution de l'acuité visuelle (en l'absence de cause ophtalmologique) un déficit sensitivomoteur, un syndrome confusionnel, un état d'agitation, des céphalées, une paralysie des paires crâniennes, des mouvements anormaux, des troubles de l'élocution...

Il faut avoir à l'esprit qu'un même signe clinique neurologique peut avoir pour origine des étiologies différentes (ex : une hémorragie méningée et une encéphalopathie postérieure réversible peuvent être responsables de céphalées) et à l'inverse, qu'une même étiologie peut être responsable de signes cliniques variables (un surdosage en imipénème peut être responsable de crises convulsives, d'un syndrome confusionnel (tableau 1).

Le délai vis-à-vis de la greffe est important à prendre en compte pour la recherche d'une étiologie [5] (ex : crise convulsive secondaire au busulfan pendant le conditionnement, ou à l'imipénème pendant l'aplasie post allo-SCT, ou à une encéphalite virale jusqu'à plusieurs mois après l'allo-SCT). La figure 1, illustre ces principales hypothèses diagnostiques.

Par ailleurs, il est indispensable de rechercher des symptômes cliniques extra-neurologiques pouvant orienter vers certaines étiologies (syndrome fébrile en cas de méningoencéphalite herpétique, HTA en cas d'encéphalopathie postérieure réversible, éruption cutanée en cas d'encéphalite limbique à HHV-6...) et ainsi de hiérarchiser les examens paracliniques.

Les tableaux neurologiques rencontrés après allogreffe sont résumés dans le tableau 1.

Quel bilan réaliser en première et deuxième intention ?

Compte tenu du pronostic, et du terrain, nous recommandons la réalisation des examens suivants en première et deuxième intention.

Complications neurologiques post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

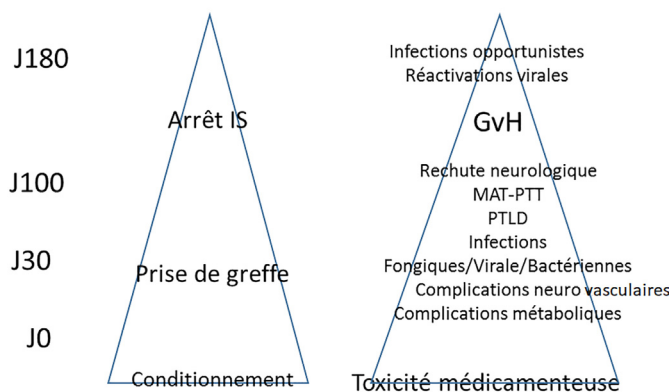
TABLEAU I

Tableaux neurologiques possibles après allogreffe (adapté de [5])

Tableau neurologique	Clinique/Diagnostic	Explorations
Système nerveux central		
Atteinte cérébrovasculaire	Encéphalopathie focale/Céphalées/Troubles de la conscience	Imagerie cérébrale (scanner et/ou IRM)
Méningoencéphalite	Fièvre ou encéphalopathie	PL avec étude microbiologique et biochimie Imagerie cérébrale (scanner et/ou IRM)
Encéphalopathie	Troubles de la vigilance, troubles visuels, convulsions	Imagerie cérébrale (scanner et/ou IRM) Bilan métabolique, microbiologique et toxique
Convulsions « idiopathiques »	Clinique évidente Biologie et imageries négatifs	EEG
Système nerveux périphérique		
Mono neuropathie	Atteinte sensitvo – motrice dans un seul territoire	EMG
Polyneuropathie	Atteinte sensitvo – motrice diffuse	PL EMG

PL : ponction lombaire ; EMG : électromyogramme ; IRM : imagerie par résonance magnétique.

Principales complications neurologiques selon la période de greffe



IS: immunosuppresseurs; GvH: réaction de Greffon vs Hôte; MAT: microangiopathie thrombotique; PTT: Purpura Thrombopathique post greffe; PTLD: Syndrome lymphoproliféraif post transplant

FIGURE 1

Principales complications neurologiques selon la période de greffe

IS : immunosuppresseurs ; GvH : réaction de greffe vs hôte ; MAT : microangiopathie thrombotique ; PTT : purpura thrombopatique post greffe ; PTLD : syndrome lymphoprolifératif post transplant.

Bilan première intention

Biologie :

- hématologie et biochimie standard ;
- microbiologie : hémocultures aéro-anaérobies, antigénémie aspergillaire ;

- PCR sanguine : EBV, CMV (sauf D-/R-), VZV (Virus Zona Vari-celle), HHV-6, HSV, adénovirus, toxoplasmose ;
- dosages pharmacologiques : antibiotiques et antifongiques, immunosuppresseurs ;

TABLEAU II
Etiologies et prise en charge thérapeutique recommandée

Contexte	Etiologies	Prise en charge thérapeutique
Etiologies toxiques	<ul style="list-style-type: none"> *Toxicité du conditionnement (Busulfan, fludarabine...) *toxicité des thérapeutiques anti- infectieuses (carbapénème, pénicilline M, voriconazol...), *PRES syndrome (anti- calcineurine) * MAT (anti-calcineurin), *encéphalopathie progressive multifocale (mycophenolate) *toxicité du DMSO 	<ul style="list-style-type: none"> *prévention des crises convulsives liée au busulfan par du clonazepam * adaptation à la fonction rénale pour la fludarabine * arrêt des anti-infectieux suspects ou incriminés *relais des anti-calcineurine par un autre traitement immunosuppresseur (corticoïde) *contrôle de l'HTA *relais des anti-calcineurine par un autre traitement immunosuppresseur (corticoids ; rapamune) *échange plasmatique, éculizumab *relais du mycophénolate par un autre traitement immunosuppresseur
Etiologies métaboliques	<ul style="list-style-type: none"> *Myélinolyse centro-pontique *Encéphalopathie de Wernicke, *Hyperamoniémie... 	<ul style="list-style-type: none"> *prise en charge des désordres métaboliques, supplémentation vitaminique
Etiologies virales	<ul style="list-style-type: none"> *LEMP * encéphalite, myélite à HSV, VZV, * encéphalite, myélite à CMV, * encéphalite à HHV-6 	<ul style="list-style-type: none"> *absence de traitement spécifique *réduction des immunosuppresseurs *Traitement antiviral par aciclovir *Traitement antiviral par foscavir et ganciclovir *Traitement antiviral par foscavir
Etiologies bactériennes	<ul style="list-style-type: none"> *méningite/abcès cérébral à bactérie à gram négatif ou gram positif 	<ul style="list-style-type: none"> *antibiothérapie probabiliste à bonne diffusion neuro-méningée (C3G à dose neuroméningée, C4G, association d'une carbapémène et d'un antibiotique anti- gram positif résistant à la méticilline (fosfomycine, linézolide) en cas de méningite nosocomiale * adaptation secondaire de l'antibiothérapie à la documentation infectieuse
Etiologies parasitaires/mycologiques	<ul style="list-style-type: none"> *infection à levure : candida *infection à filamenteux : aspergillose, mucormycose *toxoplasmose *cryptococcose 	<ul style="list-style-type: none"> * traitement antifongique adapté : voriconazole en première intention si aspergillose, amphotéricine B liposomale IV si mucormycose *Prophylaxie de la toxoplasmose par cotrimoxazole ou atovaquone *pyriméthamine + sulfadiazine *amphotéricine B liposomale IV et 5FC
Etiologies mycobactériennes	<ul style="list-style-type: none"> *méningite tuberculeuse *tuberculome 	<ul style="list-style-type: none"> * quadrithérapie anti-tuberculeuse
Etiologies cérébrovasculaires	<ul style="list-style-type: none"> *AVC, myélite ischémique * AVC hémorragique *hématome intracérébral 	<ul style="list-style-type: none"> * anti-aggrégation plaquettaire *prise en charge neurochirurgicale si possible, transfusion plaquette et équilibration de l'hémostase *prise en charge neurochirurgicale si possible, transfusion plaquette et équilibration de l'hémostase

Complications neurologiques post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

- ponction lombaire : examen du liquide céphalo-rachidien : LCR (après imagerie en général) avec étude cytologique, biochimie, PCR virales (EBV, CMV, VZV, HHV-6, HSV, JC), bactériologie, mycologie (PCR toxoplasmose et antigène cryptocoque) et éventuel dosage pharmacologique des antibiotiques.

Imagerie :

- l'IRM cérébrale est souhaitable d'emblée avant le scanner : elle permet de mettre en évidence des infections, des anomalies de vascularisation ou des lésions tumorales ou évoquant une toxicité médicamenteuse; elle permet également d'orienter les autres examens.

Bilan de deuxième intention

Si ce premier bilan s'avère négatif, les explorations seront complétées par un bilan de deuxième intention. Un avis neurologique est aussi indispensable à ce stade.

Biologie :

- ammoniémie, EPP (électrophorèse des protéines plasmatiques), TSH, folates B12, test TPHA (Treponema Pallidum Hemagglutininations Assay)/VDRL (Venereal Disease Research Laboratory);
- PCR mucorales, β -D glucan, mannane et anti-mannane ;
- antigénémie et antigénurie cryptocoque ;
- Ag p24 et sérologie VIH ;
- dosages pharmacologiques : ITK ;
- bilan gazeux artériel ;
- anticorps : FAN (facteurs antinucléaires), ANCA (anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles), autres (à discuter avec le neurologue)
- populations lymphocytaires.

D'autres examens complémentaires seront guidés par la clinique et l'IRM.

Prise en charge préventive et thérapeutique des complications neurologiques

Nous avons identifié cinq grands axes de complications [6] : toxiques, métaboliques, infectieuses, vasculaires et tumorales. Certaines complications sont prévisibles et peuvent être prévenues par des mesures simples.

Le [tableau II](#) résume pour chaque grand axe les étiologies et la prise en charge thérapeutique recommandée.

Questions résiduelles

Lors de ce premier atelier sur la thématique, nous avons essayé d'établir les premières recommandations pour la pratique clinique quotidienne.

Néanmoins, certains points restent à préciser notamment la place des conditionnements sans TBI (irradiation corporelle totale) pour les LAL pédiatriques (en cours d'exploration) et le suivi à long terme afin de détecter des complications neurologiques tardives (Parkinson, démence, vasculaires).

Remerciements : la SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leurs soutiens financiers qui ont permis la réussite de cette huitième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : ASTELLAS, BIOTEST, CELGENE, GILEAD, JAZZPHARMACEUTICAL, KEOCYT, MACOPHARMA, MALLINCKRODT THERAKOS, MSD FRANCE, NEOVII, NOVARTIS, OCTAPHARMA, PFIZER, SANOFI.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Siegal D, Keller A, Xu W, Bhuta S, Kim DH, Kuruvilla J, et al. Central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, manifestations, and clinical significance. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(11):1369-79.
- [2] Tipton R, Yakoub-Agha I. How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers. *Bull Cancer* 2016;103(115) [S193-197].
- [3] Saiz A, Graus F. Neurological complications of hematopoietic cell transplantation. *Semin Neurol* 2004;24(4):427-34.
- [4] Colombo AA, Marchioni E, Diamanti L, Di Matteo AM, Baldanti F, Furione M, et al. Neurological complications involving the central nervous system after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation during a period of evolution in transplant modalities: a cohort analysis. *Transplantation* 2017;101(3):616-23.
- [5] Barba P, Piñana JL, Valcárcel D, Querol L, Martino R, Sureda A, et al. Early and late neurological complications after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(11):1439-46.
- [6] Maffini E, Festuccia M, Brunello L, Boccadoro M, Giaccone L, Bruno B. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(3):388-97.